

Periodontal Hastalık ve Antioksidan Bitkiler

Didem Bezirci(0000-0001-9378-0453)^a, Meltem Karşıyaka Hendek(0000-0003-1518-4159)^a,
Ebru Olgun(0000-0001-7298-8589)^a

Selcuk Dent J, 2021; 8: 211-219 (Doi: 10.15311/selcukdentj.408688)

Başvuru Tarihi: 09 Nisan 2018
Yayına Kabul Tarihi: 27 Kasım 2018

ÖZ

Periodontal Hastalık ve Antioksidan Bitkiler

Periodontal hastalık, mevcut oral floranın disbiyozu nedeniyle periodonsiyumun yıkımına yol açan ilerleyici, enfeksiyöz bir enflamatuvar hastalıktır. Patojenik mikroorganizmalar, periodontal hastalığın etiyolojik faktörüdür, immüno-enflamatuvar yanıt hastalığın ilerlemesini etkilemektedir. Periodontal hastalık sırasında, reaktif oksijen türlerinin aşırı üretimi ve organizmanın dengeleme kapasitesi aşıldığında oksidatif stres oluşmaktadır. Oksidatif stres, periodonsiyumun doğrudan (biyomolekül hasarı) veya dolaylı yoldan (enflamatuvar sitokin ve yıkıcı enzimlerin üretimini artırarak) yıkımına neden olmaktadır. Bu nedenle, reaktif oksijen türlerinin antagonisti olarak, antioksidanlar periodontal hastalıkların tedavisinde yardımcı olabilmektedir. Bitkiler, periodontal sağlığın korunmasında eşsiz rol oynayan bazı dikkat çekici faydalara ve önemli özelliklere sahiptir. Bunlar geleneksel periodontal tedavinin sonuçlarını iyileştirebilecek mükemmel yardımcıları olarak ortaya çıkmıştır. Bu derlemenin amacı, antioksidan kapasitesi ve periodontal hastalıkta potansiyeli bulunan çeşitli bitki ve bitki ürünlerinin birkaçını vurgulamaktır.

ANAHTAR KELİMELER

Antioksidan, Bitkiler, Bitki özleri, Oksidatif stres, Periodontal hastalık

ABSTRACT

Periodontal Disease and Antioxidant Herbs

Periodontal disease is a progressive, infectious inflammation disease, caused by the dysbiosis of oral resident flora, leading to the destruction of periodontium. The onset of pathogenic microorganisms is the etiological factor of periodontal disease, while the immuno-inflammatory response affects the progression of the disease. Under periodontal disease, oxidative stress occurs when excessive reactive oxygen species are produced and exceed the compensative capacity of the organism. Oxidative stress leads to the destruction of periodontium, in a direct way (damaging the biomolecule) or an indirect way (enhancing the produce of inflammatory cytokine and destructive enzymes). Therefore, as the antagonist of the reactive oxygen species, antioxidants may be helpful to treat the periodontal diseases. Herbs have some remarkable benefits and valuable properties that play an irreplaceable role in the maintenance of periodontal health. These have emerged as excellent adjuncts that can enhance the outcomes of conventional periodontal therapy. The aim of this review article is to highlight some of various herbs and herbal products with antioxidant capacity and their potency in periodontal disease.

KEYWORDS

Antioxidant, Herbal extract, Herbs, Oxidative stress, Periodontal disease

Periodonsiyumun kronik enflamasyonu, pek çok periodontal patojeni içeren kompleks subgingival biyofilm ile başlar. Bu biyofilm genelde *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) gibi oral kavitenin fırsatçı patojenleri olan gram (-) anaerobik kommensal mikrobiyotayı içermektedir.¹ Bakteriyel antijenlerin stimülasyonu ile polimorfonükleer lökositler, büyük miktarlarda reaktif oksijen türleri üreterek dişeti, periodontal ligament ve alveoler kemiğin artmış oksidatif hasarına neden olmaktadır.^{2,3} Periodontal hastalıklarda süperoksit, hidrojen peroksit gibi belirgin reaktif oksijen türlerinin osteoklastları aktive ettiği ve osteoklast oluşumunu geliştirdiği, rezorpsiyonda direkt olarak rol oynadığı da gösterilmiştir.² *In vitro* olarak hidroksil radikallerinin ve hidrojen peroksitin alveoler kemik proteoglikanlarını yıkması, reaktif oksijen türlerinin periodontitiste kemik rezorpsiyonundaki direkt etkilerini desteklemektedir.² Antioksidanlar, reaktif oksijen türleri oluşumunu engellemede ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemede rol oynayan ve düşük konsantrasyonlarda substratın oksidasyonunu

önleyebilecek maddeler olarak tanımlanırlar. Antioksidanlar fonksiyonlarına ve etki yerlerine, lokalizasyonlarına, çözünürlüğüne, korudukları yapılara ve kökenleri/kaynaklarına göre sınıflandırılırlar.^{2,4,5}

Oksidatif stres, serbest radikal oluşumu ile antioksidan savunma mekanizması arasındaki dengesizliği göstermekte olup, oksidatif hasara duyarlı hücreler makromoleküllere zarar vererek sonuçta doku hasarına yol açmaktadır. Reaktif oksijen türlerinin reaktivitesine ve toksisitesine bağlı olarak oluşan oksidatif stresin periodontal hastalık gibi birçok kronik dejeneratif hastalığın patogeneğinde rol oynadığı gösterilmiştir.^{2,4}

Destekleyici uygulamalar ile periodontitis oluşumunun önlenmesi ya da tedavisi, günümüzde modern toplumun en önemli araştırma konularından birini oluşturur. Multifaktöriyel etiyolojisi ve kompleks hastalık süreci nedeniyle, periodontitis tedavisi hala zorlayıcı bir süreçtir. Periodontitisin tedavisinde mekanik ve cerrahi tedavi yaklaşımlar, antibakteriyel tedavi ile kombine edilerek uzun yıllar uygulanmıştır. Başarı oranları, hem uygulama güçlükleri hem de istenmeyen yan etkiler

^a Kırıkkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi

nedeniyle istenilen seviyede değildir. Tedavi maliyetlerinin de yüksek olması hastaların tedavi olabilmeye potansiyelini etkilemektedir. Bununla birlikte, enflamatuvar yolakları ve medyatörleri kontrol altına almak için güncel tedavi yöntemleri, geleneksel yöntemlerle benzer şekilde ayrıntılı olarak incelenmiştir. Bu nedenle, diş destekleyen dokuların kaybını önlemek amacıyla, antienflamatuvar ve antioksidan ajanlar dahil olmak üzere pek çok immün modülatör ajan araştırılmıştır. Antioksidan ve antienflamatuvar özelliklerin bir sonucu olarak bitkisel terapiler, periodontal hastalıkların önlenmesi ve tedavisi için merak uyandıran araştırma alanı olmuştur.⁶⁻¹¹

Dünyada her geçen gün artan nüfus, çeşitli hastalıkların profilaksi (önlenmesinde) ve tedavisinde birçok bitkisel ürün kullanılmaktadır. Bitkisel ürünler, geniş biyolojik etkinlik, yüksek güvenilirlik ve düşük maliyet nedeniyle konvansiyonel ilaçlara tercih edilmektedir. Dahası, konvansiyonel ilaçların çeşitli yan etkilere neden olduğu bilinmektedir. Bu nedenle, bitkisel ürünler, yaygın hastalıklarla mücadele etmek veya önlemek için beslenme takviyeleri olarak giderek daha fazla kullanılmaktadır.⁹

Bu derlemenin amacı, antioksidan kapasitesi ve periodontal hastalıkta potansiyeli bulunan çeşitli bitki ve bitki ürünlerinin birkaçını vurgulamaktır.

Yeşil çay (*Camellia sinensis*) dünya çapında tüketilen en popüler içeceklerden biridir. Yeşil çayın major bileşenleri polifenoller olmak üzere, özellikle kateşin, kateşin gallat ve protonosiyanidinler gibi flavonoidlerdir. Biyolojik özelliklerinin birçoğu, kuru yaprak ağırlığının %30 kadarını oluşturan güçlü bir antioksidan olan kateşin bileşenine atfedilmiştir. Ayrıca karotenoid, tokoferol, askorbik asit, Cr, Mn, Se veya Zn gibi mineraller ve bazı fitokimyasal bileşikler de içermektedir. Yeşil çayın antihipertansif, antibakteriyal, antienflamatuvar, antioksidan, antifibrotik ve nöroprotektif etkileri bulunmaktadır. Yeşil çaydan izole edilen polifenolik bileşiklerin *P. gingivalis*'in toksik son metabolitlerinin üretimi üzerinde inhibe edici etkisi olduğu gösterilmiştir.¹² Deneysel periodontitis modeli oluşturulan bir çalışmada, 4 hafta süreyle kateşinin topikal olarak gingival sulkusa uygulanması ile gingival oksidatif stresin ve proenflamatuvar sitokin ekspresyonunun azaldığı bulunmuştur.¹³ Yeşil çay ekstraktının topikal olarak uygulandığı başka bir deneysel periodontitis modelinde klinik ataçman kaybının ve kemik rezorpsiyonunun inhibe edildiği raporlanmıştır.¹⁴ İçme suyuna ilave edilen epigallokateşin-3-gallat'ın deneysel periodontitis modeli üzerindeki etkisi incelendiğinde, kemik kaybı ve enflamatuvar medyatörlerin ekspresyonlarının azaldığı bildirilmiştir.¹⁵ *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* lipopolisakkariti ile uyarılan gingival fibroblast ve makrofajlarda, epigallokateşin-3-gallat uygulanması ile matriks metalloproteinaz (MMP)-3, MMP-8 ve MMP-9'un ekspresyonunun azaldığı bulunmuştur.¹⁶ Periodontitisli hastalarda yeşil çay içeren diş macunu kullanımının klinik

kullanımının klinik periodontal parametreler ve total antioksidan kapasite üzerine olumlu etkilerinin olduğu raporlanmıştır.¹⁷ Yeşil çay kateşini içeren striplerin lokal olarak periodontal ceplere uygulandığı başka bir çalışmada ise *P. gingivalis* ve *Prevotella* türlerine karşı bakterisidal etki gösterdiği ve ayrıca dişeti oluğu sıvısında peptidaz seviyesini, cep derinliğini ve gram (-) anaerobik rod miktarını azalttığı belirtilmiştir.¹⁸ Tıp ve diş hekimliği öğrencileriyle yapılan bir çalışmada, yeşil çayı daha çok tüketen bayan öğrencilerin sağlıklı dişetine ve düşük plak indeksi skorlarına sahip olduğu gösterilmiştir.¹⁹ Periodontal tedaviye ek olarak yeşil çay jelinin lokal olarak uygulanmasıyla birlikte periodontal klinik parametrelerde önemli düzeyde kazanç raporlanmıştır.²⁰ Hafif ve orta derece kronik periodontitisli bireylerde, diş yüzeyi temizliği ve kök yüzeyi düzleştirmesini takiben yeşil çay takviyesinin total antioksidan kapasite ve klinik periodontal parametrelerde belirgin bir iyileşme sağladığı belirtilmiştir.²¹ Başlangıç periodontal tedavi ile birlikte kateşin stripin lokal olarak uygulanmasının özellikle kırmızı kompleks bakterilerde anlamlı azalma ve klinik periodontal parametrelerde kazanç sağladığı bildirilmiştir.²² Diyabeti olan kronik periodontitisli hastalarda başlangıç periodontal tedavinin ardından subgingival yerleştirilen yeşil çay stripin klinik periodontal parametrelerde olumlu değişimler gösterdiği raporlanmıştır.²³ Yeşil çay kateşini ve klorheksidin içeren gargara verilen hastalarda, her iki gargaranın da plak indeksinde azalma sağladığı ve yeşil çayın klorheksidin gibi etkin bir antiplak ajan olarak kullanılabileceği belirtilmiştir.²⁴ Ancak farklı bir çalışmada yeşil çay içeren ağız gargaralarının periodontitisin kronik sürecinde herhangi bir etkisinin olmadığı ve lokal uygulamaların periodontal hastalık prognozunda daha etkili olduğu belirtilmiştir.²⁵

Kurkumin, zerdeçal olarak bilinen *Curcuma longa* bitkisinden türetilmiş bir polifenoldür. Zerdeçalın aktif bileşenleri, flavonoid, tumeron, atlanton ve zingiberon gibi uçucu yağlardır. Kurkumin, antioksidan, analjezik, antienflamatuvar, antimikrobiyal, antiseptik ve antikarsinojenik gibi çeşitli terapötik özelliklere sahiptir. Kurkumin, fibronektin ve transforme edici büyüme faktörü transkripsiyonunda artışa neden olarak yara iyileşmesini artırır. Ligatürle oluşturulmuş deneysel periodontitis modelinde, %2'lik kurkuminin topikal uygulanması ile gingival enflamasyon ve cep derinliğinde azalma gösterilmiştir.²⁶ Başlangıç periodontal tedaviye ilaveten %0.2'lik kurkumin strip uygulanan bir çalışmada kurkuminin subgingival ortamda antioksidan olarak kullanılabileceği belirtilmiştir.²⁷ Ayrıca, başlangıç periodontal tedaviye ilave olarak kurkumin jel uygulanmasının klinik periodontal parametreleri iyileştirdiği ve kırmızı

kompleks bakterilerin tripsin benzeri enzim aktivitesinde anlamlı bir azalma sağladığı raporlanmıştır.²⁸ Periodontitis hastalarında ek tedavi şeklinde subgingival irrigant olarak %1'lik kurkuminin enflamasyon bulgularını azalttığı bildirilmiştir.²⁹ Kurkuminin tek başına ve fotodinamik tedaviyle birlikte uygulandığı bir çalışmada, fotodinamik tedavinin tükürük mikroorganizmalarının azaltılmasında etkili olduğu; ancak tek başına kurkumin uygulanmasının etkili olmadığı bildirilmiştir.³⁰

Sumak (*Rhus coriaria*), tıpta antifibrojenik, antifungal, antienflamatuvar, antioksidan, antimikrobiyal, antimalaryal, antiviral, hipoglisemik ve lökopenik, antitrombin özellikleri nedeniyle yaygın olarak kullanılan bir baharattır. Sumak, zengin bir tanen kaynağıdır. Tanen ve türevleri güçlü antioksidanlardır. Tanenlerin ayrıca *in vitro* ve *in vivo* olarak, hücre döngüsünü durdurma ve apoptozun indüksiyonu ve aynı zamanda tümör formasyonu ve büyümesinin engellenmesi gibi antikanserojenik özellikler sergilediği gösterilmiştir.³¹⁻³² Sumağın süperoksit radikalini temizleme ve ksantin oksidazını inhibe etme kapasitesi gibi antioksidan özellikler sergilediği bilinmektedir.³³ Ligatürle indüklenen deneysel periodontitis modelinde, sumak ekstraktının sistemik uygulanması ile serum total oksidan kapasite ve oksidatif stres indeksi anlamlı olarak azalmıştır. Ayrıca periodontal hastalıkta nükleer faktör kappa B (NF-kB) ligandının reseptör aktivatörü (RANKL)/osteoprotegrin (OPG) dengesini, total oksidan kapasite ve oksidatif stres indeksi düzeylerini etkileyerek alveolar kemik kaybını azalttığı raporlanmıştır.³⁴

Flavonoidler, bitkilerde ve sebzelerde bol bulunan bir polifenolik bileşik grubunun adıdır ve geniş bir biyolojik aktivite yelpazesine sahiptir. Genistein, soya fasulyesinde bulunan flavonoidlerin önemli bir izoflavon alt sınıfıdır ve güçlü bir tirozin kinaz inhibitörüdür. Genistein, antioksidan ve antienflamatuvar aktivite dahil olmak üzere çeşitli yararlı özelliklere sahiptir. Aynı zamanda osteoklast farklılaşmasını inhibe eder ve postmenopozal osteoporozda kemik kaybını önler.³⁵⁻³⁶ Deneysel periodontitis modelinde, genisteinin intraperitoneal olarak uygulanmasının otofaji indüksiyonunu düzenlediği ve osteoklast aktivasyonunu, inflamasyon medyatörlerinin üretimini ve mitokondriyal oksidatif hasarı inhibe ettiği ve enflamatuvar periodontal hasara karşı koruduğu raporlanmıştır.¹⁰ Ligatürle oluşturulmuş deneysel periodontitis modelinde genisteinin alveolar kemik kaybını azalttığı ve makrofajlarda enflamatuvar cevabı inhibe ettiği bildirilmiştir.³⁷

Alıç (*Hawthorn, Crataegus spp.*), farmakolojik olarak antienflamatuvar, antioksidan, antibakteriyel ajanlar olarak bilinmektedir. Alıçlarda, yüksek oranda flavonoid, vitamin C, glikosid, antosiyanin, saponin ve tanen bulunmaktadır. Temel bileşenleri olan flavonoidler ve oligomerik proantosiyaninler,

farmakolojik aktivitelerin çoğunda rol oynamaktadır. Alıç ekstraktının, hidrojen peroksit radikalini temizlediği ve antioksidan aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir.³⁸ Sıçanlarda yapılan deneysel periodontitis modelinde, alıçın sistemik uygulanmasının periodontal enflamasyon üzerinde inhibe edici etkisi olduğu ve periodontal hastalıkta total antioksidan kapasite, total oksidan kapasite ve oksidatif stres indeksi düzeylerini düzenleyerek alveolar kemik kaybını azalttığı raporlanmıştır.⁷

Sarı kantaron (*Hypericum perforatum L.*) antiseptik ve antidepresan etkileri nedeniyle popüler tıpta ve fitoterapide kullanılan bir bitkidir. Ayrıca antibakteriyel, antiviral, antienflamatuvar, antioksidan ve analjezik özelliklere sahiptir. Sarı kantaron ekstraktı, serbest radikal temizleme etkinliği sergileyen flavonoid ve fenolik asitler içermektedir. Sarı kantaronun sistemik uygulandığı deneysel periodontitis modelinde, NF-kB ve indüklenebilir nitrik oksit sentaz ekspresyonlarının inhibe edildiği, enflamasyon ve doku hasarının azaldığı belirtilmiştir.³⁹ Ayrıca her ne kadar vaka raporları, dişhekimliğinde ağrı durumları için *H. perforatum*'un tedavi edici potansiyelini öne sürse de, bu etki, tek başına *H. perforatum* ile uygun şekilde yapılan klinik çalışmalarla yeterince desteklenmemektedir.⁴⁰

Resveratrol, çilek, yer fıstığı ve özellikle yüksek konsantrasyonlarda üzüm kabuğu ve kırmızı şarap dahil olmak üzere çeşitli bitkilerde yaygın olarak bulunan bir stilbenoiddir. Yüksek derecede antioksidan ve antienflamatuvar özelliklere sahiptir. Ligatürle oluşturulmuş periodontitis modelinde, resveratrolün sistemik uygulanmasının, alveolar kemik rezorpsiyonunu azalttığı ve enflame dişeti dokularında antioksidan savunma yollarını aktive ettiği raporlanmıştır.⁴¹ Resveratrolün sistemik olarak uygulandığı deneysel periodontitis modelinde, enflamasyona bağlı proteinlerin üretimi, osteoklastların oluşumu ve dolaşımdaki reaktif oksijen türleri üretiminin azaldığı gösterilmiştir.⁸ Ayrıca, resveratrolün, osteoblastogenezi ve yeni kemik oluşumunu desteklediği belirtilmiştir.⁴² Deneysel periodontitis oluşturulan farelere sistemik olarak resveratrol verilmesinin kontrol grubuna kıyasla interlökin (IL)-17 seviyelerini düşürdüğü ancak IL-1beta ve IL-4 seviyelerinde anlamlı fark olmadığı bildirilmiştir.⁴³ Deneysel diyabet ve periodontitis modeli oluşturulan farelere resveratrol verilmesi ile proenflamatuvar sitokinlerin önemli ölçüde azaldığı bildirilmiştir.⁴⁴ Resveratrol takviyesinin ek tedavi olarak faydalı olabileceği ve diyabet ve periodontal hastalığı olanlarda insülin direnci ve periodontal durumun iyileştirilmesinde etkili olabileceği ileri sürülmüştür.⁴⁵ *Fusobacterium nucleatum* (*F. nucleatum*) biyofilmlerinin farklı konsantrasyonlarda resveratrol ile muamele edildiği bir çalışmada, biyofilmin resveratrol konsantrasyonlarının artmasıyla görsel olarak azaldığı gözlenirken, resveratrolün bakteriyel büyüme hızını etkilemediği gösterilmiştir.⁴⁶

Çörek otu (*Nigella sativa*) tohumları, sabit ve esansiyel yağ, protein ve amino asit, karbonhidrat, alkaloid, organik asit, saponin, ham lif, vitamin ve mineralleri içerir. Esansiyel yağın major ve aktif bileşeni benzokinon türevi olan timokinondur. Timokinon, antihistaminik, antibakteriyel, antihipertansif, hipoglisemik, antienflamatuvar, antioksidan etkiler gibi bir dizi farmakolojik özelliğe sahiptir. Makrofaj hücrelerinde enflamasyonun indüklediği NF-kB ve reaktif oksijen türleri aktivasyonunu inhibe ederek antiosteoklastojenik etkiye sahip olduğu raporlanmıştır.⁴⁷ Deneysel periodontitis modelinde, sistemik olarak uygulanan timokinonun, periodontal enflamasyonu önlediği ve alveolar kemik kaybını azalttığı gösterilmiştir.⁴⁸

Mangiferin, mango ağacı (*Mangifera indica* L.) yaprağı ekstraktının major bileşenidir ve büyük miktarda ksanton ve polifenol içermektedir. Antienflamatuvar, güçlü antioksidan, antidiyabetik, immünomodülatör, analjezik, hipoglisemik, antitümör, antibiyotik, antiviral, anti-HIV özellikleri bulunmaktadır. Deneysel periodontitis modelinde mangiferinin, alveolar kemik rezorpsiyonunu azalttığı gösterilmiştir.⁴⁹ Ayrıca, mangiferinin *P. gingivalis* ve *Prevotella intermedia* (*P. intermedia*) gibi spesifik periodontal patojenlere karşı antibakteriyel aktiviteye sahip olduğu belirtilmiştir.⁵⁰

Mabet ağacı (*Ginkgo biloba*) yaprağı farmakolojik olarak terpen ve birkaç flavonoid olmak üzere önemli iki biyoaktif maddeyi içermektedir. Terpen bileşikleri öncelikle kifoz ağaçlarından türetilmiş geniş bir hidrokarbon sınıfı olup makrofajlarda nitrik oksit sentezini azaltarak antienflamatuvar medyatör gibi davranmaktadırlar. Flavonoidler, antienflamatuvar özellikleriyle bilinmekte ve bu bileşikler terapötik esansiyel yağlarda bulunmaktadır. Ayrıca, membran lipid peroksidasyonunu inhibe ederek hücre duvarlarının bütünlüğünü ve geçirgenliğini koruyarak antioksidan özellik gösterir. Ligatürle oluşturulan deneysel periodontitis modelinde, mabet ağacı yaprağının sistemik uygulanmasının konak cevabını modifiye edebileceği ve periodontal hastalığın ilerleyişini azaltabileceği raporlanmıştır.⁵¹ *P. gingivalis* lipopolisakkariti ile uyarılan makrofaj hücrelerinde, mabet ağacı yaprağının proenflamatuvar medyatörlerin üretimini, mitojenle aktive protein kinazların aktivasyonunu ve transkripsiyon faktörlerinin nükleer translokasyonunu baskılayarak antienflamatuvar aktiviteler sergilediği belirtilmiştir.⁵² Peridontitisli hastalarda, subgingival olarak mabet ağacı yaprağı ekstraktının enjeksiyonunun dört major periodontal patojen olan *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia*, *P. intermedia* ve *P. gingivalis*'i inhibe ettiği ve periodontitis tedavisinde yardımcı olarak kullanılabileceği bildirilmiştir.⁵³ Son zamanlarda, deniz yosunları, çeşitli biyolojik özelliklere sahip doğal biyoaktif ürün kaynağı olarak ilgi çekmektedir. Kahverengi deniz yosunları florotanen, sülfatlı polisakkarit, karaginan, fukoid, terpenoid, polifenol ve

çoklu doymamış yağ asitlerini içermektedir. Florotanenler, insan hücrelerinde indüklenen hücresel antioksidan enzim ve DNA hasarına karşı koruyucu etkiler gösteren fenolik bileşiklerdir. Kahverengi deniz yosunu olarak bilinen *Ascophyllum nodosum* antikoagülan ve antitrombotik, antitümör, antiviral, antioksidan ve güçlü antienflamatuvar etkilere sahiptir. Ekstraktının *P. gingivalis*'in büyümesine karşı güçlü antibakteriyel etkiler gösterdiği ve lipopolisakkarit ile uyarılan makrofajlarda tümör nekrozis faktör (TNF)-alfa ve IL-6 gibi proenflamatuvar sitokinlerin salınımını önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir. Epitel hücrelerde reaktif oksijen türlerinin üretimini engelleyerek güçlü antioksidan özellikleri gösterilmiştir.⁵⁴ Yine benzer bir çalışmada, dişeti epitel hücrelerinde lipopolisakkarit ile indüklenen lipid peroksidasyonunu ve proenflamatuvar sitokin salınımını azalttığı raporlanmıştır.⁵⁵ Supragingival diş taşı, plak formasyonu ve dişeti sağlığının değerlendirildiği bir çalışmada ise, *Ascophyllum nodosum*'un sistemik alımı ile 6. ayda kontrol grubuna kıyasla supragingival diş taşı birikimi ve plak formasyonunda azalma gözlenirken; gingivitis üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığı raporlanmıştır.⁵⁶

Triphala, üç şifalı bitki olan amla (*Phyllanthus emblica* Amalaki), kara halile (*Terminalia chebula*, Haritaki) ve bahedanın (*Terminalia beleria*, Bibhitaki) birleşimidir. Antioksidan, antienflamatuvar, immünomodülatör, iştah arttırıcı, gastrik hiperaktivite azalması, antipiretik, analjezik, antibakteriyel, antiplak, antiseptik, antimutajenik, yara iyileşmesi, antistres, adaptojenik, hipoglisemik, antikanser, hepatoprotektif, kemoprotektif ve radyoprotektif etkileri vardır. Triphalada bulunan antioksidanlar oksidasyon sürecini yavaşlatır ve hücreleri serbest radikallerin neden olduğu zararlardan korur. Bu antioksidanlar, dişeti kanamaları, ağız kokusu ve ağız ülseri gibi çeşitli ağız hastalıklarına ve diş çürüklerine karşı etkilidir.⁵⁷⁻⁵⁹ Triphalanın özellikle MMP-9'a karşı güçlü inhibisyon aktivitesi belirtilmiştir.⁶⁰ Klorheksidin ve triphala içeren ağız gargarasının klinik periodontal parametreler açısından benzer sonuçlar gösterdiği raporlanmıştır. Triphala gargarasının, plak birikiminin ve dişeti iltihabının azaltılmasında etkili olabileceği gösterilmiştir.⁶¹ Klorheksidin ve triphala gargaralarının etkinlik sürelerinin kıyaslandığı başka bir çalışmada ise; klorheksidin ilk 7 saat, triphalanın ise ilk 3 saat maksimum etki gösterdiği bildirilmiştir.⁶² Ayrıca, triphala'nın Streptokok türleri için inhibisyon etkisi gösterdiği bildirilmiştir.⁶³

Sarısabır (*Aloe barbadensis*, *Aloe vera*) yaprakları, antienflamatuvar, antioksidan, afrodizyak, antihelmintik, antiartritik, antibakteriyel, antifungal, antiseptik, pürgatif ve kozmetik özelliklere sahip sayısız vitamin, mineral, enzim, aminoasit, lignin, saponin, salisilik asit, doğal şeker, hormon, steroid ve antrakononlar gibi bileşenleri içerir. Dış yüzey

temizliği ve kök yüzeyi düzleştirilmesine ek olarak sarısabır jelinin lokal uygulanmasının periodontitis tedavisinde yararlı olabileceği ve klinik periodontal parametreler üzerinde olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir.⁶⁴⁻⁶⁶ Gingivitisli hastalarda, başlangıç periodontal tedaviye ek olarak sarısabır jeli ağız gargarasının uygulanması enflamasyon bulgularında azalma sağlamıştır.⁶⁷ Furkasyon defektlerinde kök yüzeyi düzleştirilmesine ilaveten plasebo, alendronat ve sarısabır uygulaması karşılaştırıldığında, klinik ataçman kazancı ve cep derinliğindeki azalmanın alendronat grubunda diğer iki gruba göre daha fazla olduğu bildirilmiştir.⁶⁸ Kök yüzeyi düzleştirilmesine ilaveten metformin ve sarısabır jelin topikal uygulandığı bir başka çalışmada, metformin ve sarısabır gruplarının kontrol grubuna kıyasla cep derinliğinde azalma, klinik ataçman kazancı ve kemik dolum yüzdesinin daha iyi olduğu, ancak sonuçların metformin için istatistiksel olarak daha anlamlı olduğu gösterilmiştir.⁶⁹ Yapılan başka bir çalışmada ise, yüksek oranda sarısabır içeren diş macununun, 6. ayda kontrol diş macununa kıyasla plak ve diş eti iltihabı üzerinde ek bir etki göstermediği bildirilmiştir.⁷⁰

Gelam balı, gelam ağacından (*Melaleuca cajuputi*) elde edilmektedir. Yüksek oranda fenolik ve elajik asit, klorojenik asit, ferulik asit, kersetin ve krizin gibi flavonoid içeriğine sahiptir. Gelam balının antibakteriyel, antienflamatuvar, antioksidan ve iyileştirici özelliklere sahiptir. Gelam balının, yüksek fenolik ve flavonoid içeriği ile periodontal hastalık sırasında ortaya çıkan enflamatuvar medyatörleri azalttığı ve kemik yıkımını önlediği öngörülmektedir. Deneysel periodontitis modelinde, gelam balı takviyesi ile osteoklast sayısının azaldığı bulunmuştur.⁷¹

Karabiber (*Piper nigrum*) yaygın olarak kullanılan bir baharattır. Karabiber özü (piperin), uzun tıbbi kullanım öyküsü olan siyah ve uzun biberlerden izole edilen ana aktif maddedir. Antienflamatuvar, antioksidan ve immün yanıtın düzenlenmesi gibi çeşitli biyolojik özelliklere sahiptir. Pankreatit, gut, orta serebral arter tıkanması ve çeşitli artrit modellerinde antienflamatuvar ve immün modülatör aktiviteleri gösterilmiştir.^{6,72-74} Lipopolisakkarit ile uyarılmış farelerde, karabiber özünün nitrit ve TNF-alfa seviyesini düşürdüğü bildirilmiştir.⁷⁵ Sıçanlarda oluşturulan periodontitis modeline ilişkin bir başka araştırmada, karabiber özünün, alveolar kemik kaybını inhibe ettiği ve yumuşak dokularda enflamasyonu önemli ölçüde azalttığı raporlanmıştır.⁶

Guava (*Psidium guajava* Linn.), tanen, fenol, triterpen, flavonoid, uçucu yağ, saponin, karotenoid, lektin, enzim, mineral, lif, yağ asiti, pektin ve özellikle A ve C vitaminleri bakımından zengindir. Antioksidan, hepatoprotektif, antialerjik, antimikrobiyal, antifungal, antiplazmoidal, sitotoksik, antispazmodik, kardiyolojik, antidiyabetik, antienflamatuvar ve antinosiseptik aktivitelerine sahiptir. Guava ekstraktının, plak

bakterilerinin büyüme ve çoğalmasını engellediği ve bakteriyostatik etkisi gösterilmiştir.⁷⁶

Bitkiler, periodontal sağlığın korunmasında ve hastalığın tedavisinde önemli rol oynamaktadır. Güncel çalışmalar, bitkisel içeriklerin periodontal hastalıklara karşı önleyici veya tedavi edici olarak kullanımını desteklemektedir. Ancak bu bitkilerin antioksidan özelliğini değerlendiren randomize kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Antioksidan özelliği bilenen daha pek çok bitki ve bitkisel içeriğin etkinliğini değerlendiren *in vitro* ve *in vivo* çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Kinane DF. Causation and pathogenesis of periodontal disease. *Periodontol 2000* 2001;25(1):8-20.
2. Chapple IL, Matthews JB. The role of reactive oxygen and antioxidant species in periodontal tissue destruction. *Periodontol 2000* 2007;43(1):160-232.
3. Cochran DL. Inflammation and bone loss in periodontal disease. *J Periodontol* 2008;79(8S):1569-76.
4. Chapple IL. Reactive oxygen species and antioxidants in inflammatory diseases. *J Clin Periodontol* 1997;24(5):287-96.
5. Trivedi S, Lal N. Antioxidant enzymes in periodontitis. *J Oral Biol Craniofac Res* 2017;7(1):54-7.
6. Dong Y, Huihui Z, Li C. Piperine inhibit inflammation, alveolar bone loss and collagen fibers breakdown in a rat periodontitis model. *J Periodontal Res* 2015;50(6):758-65.
7. Hatipoğlu M, Sağlam M, Köseoğlu S, Köksal E, Keleş A, Esen HH. The effectiveness of *Crataegus orientalis* M Bieber.(Hawthorn) extract administration in preventing alveolar bone loss in rats with experimental periodontitis. *PLoS One* 2015;10(6):e0128134.
8. Bhattarai G, Poudel SB, Kook S-H, Lee J-C. Resveratrol prevents alveolar bone loss in an experimental rat model of periodontitis. *Acta Biomater* 2016;29:398-408.
9. Ramesh A, Varghese SS, Doraiswamy JN, Malaiappan S. Herbs as an antioxidant arsenal for periodontal diseases. *J Intercult Ethnopharmacol* 2016;5(1):92-6.
10. Bhattarai G, Poudel SB, Kook SH, Lee JC. Anti-inflammatory, anti-osteoclastic, and antioxidant activities of genistein protect against alveolar bone loss and periodontal tissue degradation in a mouse model of periodontitis. *J Biomed Mater Res A* 2017;105(9):2510-21.
11. Elburki M, Moore D, Terezakis N, Zhang Y, Lee HM, Johnson F, Golub L. A novel chemically modified curcumin reduces inflammation-mediated connective tissue breakdown in a rat model of diabetes: periodontal and systemic effects. *J Periodontal Res* 2017;52(2):186-200.
12. Sakanaka S, Aizawa M, Kim M, Yamamoto T. Inhibitory effects of green tea polyphenols on growth and cellular adherence of an oral bacterium, *Porphyromonas gingivalis*. *Biosci Biotechnol Biochem* 1996;60(5):745-9.
13. Maruyama T, Tomofuji T, Endo Y, Irie K, Azuma T, Ekuni D, Tamaki N, Yamamoto T, Morita M. Supplementation of green tea catechins in dentifrices suppresses gingival oxidative stress and periodontal inflammation. *Arch Oral Biol* 2011;56(1):48-53.
14. Yoshinaga Y, Ukai T, Nakatsu S, Kuramoto A, Nagano F, Yoshinaga M, Montenegro J, Shiraishi C, Hara Y. Green tea extract inhibits the onset of periodontal destruction in rat experimental periodontitis. *J Periodontal Res* 2014;49(5):652-9.
15. Cai Y, Chen Z, Liu H, Xuan Y, Wang X, Luan Q. Green tea epigallocatechin-3-gallate alleviates *Porphyromonas gingivalis*-induced periodontitis in mice. *Int Immunopharmacol* 2015;29(2):839-45.
16. Morin M-P, Grenier D. Regulation of matrix metalloproteinase secretion by green tea catechins in a three-dimensional co-culture model of macrophages and gingival fibroblasts. *Arch Oral Biol* 2017;75:89-99.
17. Hrishu T, Kundapur P, Naha A, Thomas B, Kamath S, Bhat G. Effect of adjunctive use of green tea dentifrice in periodontitis patients—A Randomized Controlled Pilot Study. *Int J Dent Hyg* 2016;14(3):178-83.
18. Hirasawa M, Takada K, Makimura M, Otake S. Improvement of periodontal status by green tea catechin using a local delivery system: a clinical pilot study. *J Periodontal Res* 2002;37(6):433-8.
19. Nadeem M, Dattoo F, Bugti AA, Ayaz A, Mahfooz M. Effects of black tea and green tea on periodontal health status among dental students at Pakistan. *Int J Dent Clin* 2014;6(4):1-3.
20. Chava VK, Vedula BD. Thermo-reversible green tea catechin gel for local application in chronic periodontitis: A 4-week clinical trial. *J Periodontol* 2013;84(9):1290-6.
21. Chopra A, Thomas BS, Sivaraman K, Prasad HK, Kamath SU. Green tea intake as an adjunct to mechanical periodontal therapy for the management of mild to moderate chronic periodontitis: A randomized controlled clinical trial. *Oral Health Prev Dent* 2016;14(4):293-303.
22. Hattarki SA, Pushpa S, Bhat K. Evaluation of the efficacy of green tea catechins as an adjunct to scaling and root planing in the management of chronic periodontitis using PCR analysis: A clinical and microbiological study. *J Indian Soc Periodontol* 2013;17(2):204-9.
23. Gadagi JS, Chava VK, Reddy VR. Green tea extract as a local drug therapy on periodontitis patients with diabetes mellitus: A randomized case-control study. *J Indian Soc Periodontol* 2013;17(2):198-203.
24. Kaur H, Jain S, Kaur A. Comparative evaluation of the antiplaque effectiveness of green tea catechin mouthwash with chlorhexidine gluconate. *J Indian Soc Periodontol* 2014;18(2):178-82.

25. Ramasamy C. Potential natural antioxidants: adjuvant effect of green tea polyphenols in periodontal infections. *Infect Disord Drug Targets*. 2015;15(3):141-52.
26. Hosadurga RR, Rao S, Jose J, Rompicharla NC, Shakil M, Shashidhara R. Evaluation of the efficacy of 2% curcumin gel in the treatment of experimental periodontitis. *Pharmacognosy Res* 2014;6(4):326-33.
27. Elavarasu S, Suthanthiran T, Thangavelu A, Alex S, Palanisamy VK, Kumar TS. Evaluation of superoxide dismutase levels in local drug delivery system containing 0.2% curcumin strip as an adjunct to scaling and root planing in chronic periodontitis: A clinical and biochemical study. *J Pharm Bioallied Sci* 2016;8(1):S48-52.
28. Behal R, Mali AM, Gilda SS, Paradkar AR. Evaluation of local drug-delivery system containing 2% whole turmeric gel used as an adjunct to scaling and root planing in chronic periodontitis: A clinical and microbiological study. *J Indian Soc Periodontol* 2011;15(1):35-8.
29. Suhag A, Dixit J, Dhan P. Role of curcumin as a subgingival irrigant: a pilot study. *Periodontal Pract Today* 2007;4(2):115-21.
30. Araújo NC, Fontana CR, Gerbi ME, Bagnato VS. Overall-mouth disinfection by photodynamic therapy using curcumin. *Photomed Laser Surg*. 2012;30(2):96-101.
31. Pourahmad J, Eskandari MR, Shakibaei R, Kamalinejad M. A search for hepatoprotective activity of aqueous extract of *Rhus coriaria* L. against oxidative stress cytotoxicity. *Food Chem Toxicol* 2010;48(3):854-8.
32. Rayne S, Mazza G. Biological activities of extracts from sumac (*Rhus* spp.): a review. *Plant Foods Hum Nutr* 2007;62(4):165-75.
33. Candan F. Effect of *Rhus coriaria* L. (Anacardiaceae) on superoxide radical scavenging and xanthine oxidase activity. *J Enzyme Inhib Med Chem* 2003;18(1):59-62.
34. Sağlam M, Köseoğlu S, Hatipoğlu M, Esen Hh, Köksal E. Effect of sumac extract on serum oxidative status, RANKL/OPG system and alveolar bone loss in experimental periodontitis in rats. *J Appl Oral Sci* 2015;23(1):33-41.
35. Atteritano M, Mazzaferro S, Frisina A, Cannata M, Bitto A, D'anna R, Squadrito F, Macri I, Frisina N, Buemi M. Genistein effects on quantitative ultrasound parameters and bone mineral density in osteopenic postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2009;20(11):1947-54.
36. Lee S-H, Kim J-K, Jang H-D. Genistein inhibits osteoclastic differentiation of RAW 264.7 cells via regulation of ROS production and scavenging. *Int J Mol Sci* 2014;15(6):10605-21.
37. Choi E-Y, Bae SH, Ha MH, Choe S-H, Hyeon J-Y, Choi J-I, Choi IS, Kim S-J. Genistein suppresses *Prevotella intermedia* lipopolysaccharide-induced inflammatory response in macrophages and attenuates alveolar bone loss in ligature-induced periodontitis. *Arch Oral Biol* 2016;62:70-9.
38. Keser S, Celik S, Turkoglu S, Yilmaz O, Turkoglu I. Hydrogen peroxide radical scavenging and total antioxidant activity of hawthorn. *Chem J* 2012;2(1):9-12.
39. Paterniti I, Briguglio E, Mazzon E, Galuppo M, Oteri G, Cordasco G, Cuzzocrea S. Effects of *Hypericum Perforatum*, in a rodent model of periodontitis. *BMC Complement Altern Med* 2010;10(1):73:1-10.
40. Raak C, Büssing A, Gassmann G, Boehm K, Ostermann T. A systematic review and meta-analysis on the use of *Hypericum perforatum* (St. John's Wort) for pain conditions in dental practice. *Homeopathy*. 2012;101(4):204-10.
41. Tamaki N, Orihuela-Campos RC, Inagaki Y, Fukui M, Nagata T, Ito H-O. Resveratrol improves oxidative stress and prevents the progression of periodontitis via the activation of the Sirt1/AMPK and the Nrf2/antioxidant defense pathways in a rat periodontitis model. *Free Radic Biol Med* 2014;75:222-9.
42. Tseng PC, Hou SM, Chen RJ, Peng HW, Hsieh CF, Kuo ML, Yen ML. Resveratrol promotes osteogenesis of human mesenchymal stem cells by upregulating RUNX2 gene expression via the SIRT1/FOXO3A axis. *J Bone Miner Res* 2011;26(10):2552-63.
43. Casati MZ, Algayer C, Cardoso da Cruz G, Ribeiro FV, Casarin RC, Pimentel SP, Cirano FR. Resveratrol decreases periodontal breakdown and modulates local levels of cytokines during periodontitis in rats. *J Periodontol* 2013;84(10):e58-64.
44. Zhen L, Fan D-s, Zhang Y, Cao X-m, Wang L-m. Resveratrol ameliorates experimental periodontitis in diabetic mice through negative regulation of TLR4 signaling. *Acta Pharmacol Sin* 2015;36(2):221-8.
45. Zare Javid A, Hormoznejad R, Zakerkish M, Haghighi-zadeh MH, Dehghan P, Ravanbakhsh M. The impact of resveratrol supplementation on blood glucose, insulin, insulin resistance, triglyceride, and periodontal markers in type 2 diabetic patients with chronic periodontitis. *Phytother Res* 2017;31(1):108-14.
46. He Z, Huang Z, Zhou W, Tang Z, Ma , Liang J. Antibiofilm activities from resveratrol against *Fusobacterium nucleatum*. *Front Microbiol*. 2016;5(7):1065.

47. Thummuri D, Jeengar MK, Shrivastava S, Nemani H, Ramavat RN, Chaudhari P, Naidu V. Thymoquinone prevents RANKL-induced osteoclastogenesis activation and osteolysis in an in vivo model of inflammation by suppressing NF- κ B and MAPK Signalling. *Pharmacol Res* 2015;99:63-73.
48. Ozdemir H, Kara M, Erciyas K, Ozer H, Ay S. Preventive effects of thymoquinone in a rat periodontitis model: a morphometric and histopathological study. *J Periodontol Res* 2012;47(1):74-80.
49. Carvalho RR, Pellizzon CH, Justulin Jr L, Felisbino SL, Vilegas W, Bruni F, Lopes-Ferreira M, Hiruma-Lima CA. Effect of mangiferin on the development of periodontal disease: involvement of lipoxin A4, anti-chemotactic action in leukocyte rolling. *Chem Biol Interact* 2009;179(2-3):344-50.
50. Bairy I, Reeja S, Rao PS, Bhat M, Shivananda P. Evaluation of antibacterial activity of *Mangifera indica* on anaerobic dental microflora based on in vivo studies. *Indian J Pathol Microbiol* 2002;45(3):307-10.
51. Sezer U, Kara M, Erciyas K, Özdemir H, Üstün K, Özer H, Göze F. Protective effects of Ginkgo biloba extract on ligature-induced periodontitis in rats. *Acta Odontol Scand* 2013;71(1):38-44.
52. Ryu EY, Park AJ, Park SY, Park SH, Eom HW, Kim YH, Park G, Lee S-J. Inhibitory effects of Ginkgo biloba extract on inflammatory mediator production by *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide in murine macrophages via Nrf-2 mediated heme oxygenase-1 signaling pathways. *Inflammation* 2012;35(4):1477-86.
53. Cheng Q, Gao WM, Cao B, Liu YM, Lin M, Zhang LQ, Wang YS, Wang ZM. Effects of Ginkgo biloba extract on periodontal pathogens and its clinical efficacy as adjuvant treatment. *Chin J Integr Med* 2014;20(10):729-36.
54. Dutot M, Fagon R, Hemon M, Rat P. Antioxidant, anti-inflammatory, and anti-senescence activities of a phlorotannin-rich natural extract from brown seaweed *Ascophyllum nodosum*. *Appl Biochem Biotechnol* 2012;167(8):2234-40.
55. Tamanai-Shacoori Z, Chandad F, Rébillard A, Cillard J, Bonnaure-Mallet M. Silver-zeolite combined to polyphenol-rich extracts of *Ascophyllum nodosum*: Potential active role in prevention of periodontal diseases. *PLoS One* 2014;9(10):e105475.
56. van Dijken JW1, Koistinen S, Ramberg P. A randomized controlled clinical study of the effect of daily intake of *Ascophyllum nodosum* alga on calculus, plaque, and gingivitis. *Clin Oral Investig*. 2015;19(6):1507-18.
57. Jagadish L, Kumar VA, Kaviyaran V. Effect of Triphala on dental bio-film. *Indian J Sci Technol* 2009;2(1):30-3. 19- Reisine S, Douglass J. Psychosocial and behavioural issues in early childhood caries. *Community Dent Oral Epidemiol* 1998; 26: 32–44.
58. Prakash S, Shelke AU. Role of Triphala in dentistry. *J Indian Soc Periodontol* 2014;18(2):132-5.
59. Thomas B, Shetty SY, Vasudeva A, Shetty V. Comparative evaluation of antimicrobial activity of Triphala and commercially available toothpastes: An in-vitro study. *Int J Public Health Dent* 2011;2(1):8-12.
60. Abraham S, Kumar MS, Sehgal P, Nitish S, Jayakumar N. Evaluation of the inhibitory effect of Triphala on PMN-type matrix metalloproteinase (MMP-9). *J Periodontol* 2005;76(4):497-502.
61. Naiktari RS, Gaonkar P, Gurav AN, Khiste SV. A randomized clinical trial to evaluate and compare the efficacy of Triphala mouthwash with 0.2% chlorhexidine in hospitalized patients with periodontal diseases. *J Periodontal Implant Sci* 2014;44(3):134-40.
62. Naiktari RS, Dharmadhikari C, Gurav AN, Kakade S. Determining the antibacterial substantivity of Triphala mouthwash and comparing it with 0.2% chlorhexidine gluconate after a single oral rinse: A crossover clinical trial. *J Indian Soc Periodontol*. 2018; 22(6): 498 502.
63. Bajaj N, Tandon S. The effect of Triphala and chlorhexidine mouthwash on dental plaque, gingival inflammation, and microbial growth. *Int J Ayurveda Res* 2011;2(1):29-36.
64. Pradeep A, Garg V, Raju A, Singh P. Adjunctive local delivery of Aloe vera gel in patients with type 2 diabetes and chronic periodontitis: A randomized, controlled clinical trial. *J Periodontol* 2016;87(3):268-74.
65. Bhat G, Kudva P, Dodwad V. Aloe vera: Nature's soothing healer to periodontal disease. *J Indian Soc Periodontol* 2011;15(3):205-9.
66. Moghaddam AA, Radafshar G, Jahandideh Y, Kakaei N. Clinical evaluation of effects of local application of Aloe vera gel as an adjunct to scaling and root planning in patients with chronic periodontitis. *J Dent (Shiraz)* 2017;18(3):165-72.
67. Ajmera N, Chatterjee A, Goyal V. Aloe vera: It's effect on gingivitis. *J Indian Soc Periodontol* 2013;17(4):435-8.
68. Ipshita S, Kurian IG, Dileep P, Kumar S, Singh P, Pradeep AR. One percent alendronate and Aloe vera gel local host modulating agents in chronic periodontitis patients with class II furcation defects: A randomized, controlled clinical trial. *J Investig Clin Dent*. 2018;9(3):e12334.
69. Kurian IG, Dileep P, Ipshita S, Pradeep AR.. Comparative evaluation of subgingivally-delivered 1% metformin and Aloe vera gel in the treatment of intrabony defects in chronic periodontitis patients: A randomized, controlled clinical trial. *J Investig Clin Dent*. 2018;9(3):e12324.

70. Namiranian H, Serino G. The effect of a toothpaste containing Aloe vera on established gingivitis. *Swed Dent J.* 2012;36(4):179-85.
71. Kassim M, Achoui M, Mansor M, Yusoff KM. The inhibitory effects of Gelam honey and its extracts on nitric oxide and prostaglandin E2 in inflammatory tissues. *Fitoterapia* 2010;81(8):1196-201.
72. Vaibhav K, Shrivastava P, Javed H, Khan A, Ahmed ME, Tabassum R, Khan MM, Khuwaja G, Islam F, Siddiqui MS. Piperine suppresses cerebral ischemia-reperfusion-induced inflammation through the repression of COX-2, NOS-2, and NF- κ B in middle cerebral artery occlusion rat model. *Mol Cell Biochem* 2012;367(1-2):73-84.
73. Murunikkara V, Pragasam SJ, Kodandaraman G, Sabina EP, Rasool M. Anti-inflammatory effect of Piperine in adjuvant-induced arthritic rats - a biochemical approach. *Inflammation* 2012;35(4):1348-56.
74. Ying X, Chen X, Cheng S, Shen Y, Peng L, Xu HZ. Piperine inhibits IL- β induced expression of inflammatory mediators in human osteoarthritis chondrocyte. *Int Immunopharmacol* 2013;17(2):293-9.
75. Pradeep C, Kuttan G. Effect of Piperine on the inhibition of nitric oxide (NO) and TNF- α production. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2003;25(3):337-46.
76. Fathilah A, Rahim Z, Othman Y, Yusoff M. Bacteriostatic effect of Piper betle and Psidium guajava extracts on dental plaque bacteria. *Pak J Biol Sci* 2009;12(6):518-21.

Yazışma Adresi:

Didem BEZİRCİ
Kırıkkale Üniversitesi
Diş Hekimliği Fakültesi
Peridontoloji AD, Kırıkkale
Tel : +90 318 224 49 27
Tel : +90 537 941 21 42
E-mail : didembezirci@hotmail.com